日露医学交流報告 (Young Doctor Program)

ロシア及び日本の小児白血病, パーキンソン病, そして癌手術について

Oxana Podkaura

(ロシア・ウラジオストク医科大学)

Valeria Gavrikova

(ロシア・クラスノヤルスク医科大学)

Stanislav Korneev

(ロシア・極東医科大学)

今井 千速・内山 聖

(新潟大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野)

村上 博淳・増田 浩・黒羽 泰子 小池 亮子・内山 政二

(西新潟中央病院)

小杉 伸一・畠山 勝義

(新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器‧一般外科学分野)

Olga Razvina ・ Ivan Reva ・髙野 智洋・西山 晃史・山本 達男

(新潟大学大学院医歯学総合研究科細菌学分野)

Pediatric leukemia, Parkinson's disease, and cancer operations in Russia and Japan

Oxana Podkaura

Vladivostok State Medical University, Russia

Reprint requests to: Tatsuo Yamamoto Division of Bacteriology Department of Infectious Disease Control and International Medicine, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences 1 - 757 Asahimachi - dori Chuo - ku, Niigata 951 - 8510 Japan 別刷請求先:〒951-8510 新潟市中央区旭町通1-757 新潟大学大学院医園学総合研究科国際感染医学講 座細菌学分野 山本達男

Valeria GAVRIKOVA

Klasnoyarsk State Medical University, Russia

Stanislay KORNEEV

Far Eastern State Medical University, Russia

Chihaya IMAI and Makoto UCHIYAMA

Division of Pediatrics,
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

Hiroatsu Murakami, Hiroshi Masuda, Yasuko Kuroha Ryoko Koike and Seiji Uchiyama

Nishi-Niigata Chuo National Hospital

Shinichi Kosugi and Katsuyoshi Hatakeyama

Division of Digestive and general Surgery, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

Olga RAZVINA, Ivan REVA, Tomomi TAKANO Akihito NISHIYAMA and Tatsuo YAMAMOTO

Division of Bacteriology,
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

Abstract

The aim of young doctor exchange program was to exchange Japanese and Russian young doctors who have just graduated and to share experiences and knowledge in both clinical and basic fields. Oxana Podkaura (from Vladivostok), Valeria Gavrikova (from Krasnoyarsk) and Stanislav Korneev (from Khabarovsk) took part in this program held in Niigata from September 4 to 18, and studied children's leukemia and its treatment, Parkinson's disease and its treatment, and surgical treatment of liver, gastric and intestine cancer, respectively. They also attended two international symposia, CHRO2009 in Niigata and 2009 Tripartite symposium (Russia - United States - Japan Symposium on Cardiovascular Disease and Cancer) in Osaka.

はじめに

Young doctor program は日露の若手医師・研究者が臨床・研究現場の問題点をもちより、交流をとおして解決を図ること、若手医師・研究者のモチベーションを高めること、そして日露交流のレベルアップを図ることを目的とし、日露医学生

交流が15年目をむかえた2008年に始まった.本年度(2009年)で2年目をむかえた.本年度はロシアのウラジオストク医科大学,クラスノヤルスク医科大学,極東医科大学(ハバロフスク)から各1名ずつ,合計3名の若手医師を招聘し,新潟大学医学部の各教室および西新潟中央病院の協力のもとに研修を行った.研修期間は9月4日(金)

~18日(金)の2週間であった.

Oxana Podkaura(ウラジオストク)は医学部小児科学教室(内山聖教授)において小児白血病およびその治療に関する研修を行った。また、小児外科学教室(窪田正幸教授)で研修(外来見学と手術見学)を行った。Valeria Gavrikova(クラスノヤルスク)は西新潟中央病院(内山政二副院長)においてパーキンソン病およびその治療に関して研修を行った。Stanislav Korneev(ハバロフスク)は医学部外科学第一教室(畠山勝義教授)において癌手術に関する研修を行った。

各教室での研修の他に,第15回カンピロバクター,へリコバクター,および関連微生物に関する国際学会 [CHRO2009;9月2日(水)~5日(土),新潟]と心血管疾患・癌に関する3ヶ国国際会議 [2009 Tripartite Symposium;9月15日(火),16日(水),大阪]に参加した

研修 1. 小児白血病とその治療 (Oxana Podkaura/小児科学分野)

小児科学教室・血液腫瘍班に参加し、白血病、骨肉腫、神経芽細胞腫等に関する研修を行い、日本の小児患者と接する機会を得た(図1). 白血病は血液または骨髄の癌であり、白血球の異常分化・増殖を特徴とする. ロシアでは毎年 5,000-5,500 人の小児新患が報告されている. 悪性腫瘍の発生率は 12-15 人/10 万人である. 白血病は大きく急性型と慢性型に分類される. 急性白血病は幼若な血液細胞の急激な増加が特徴で、進行が早く、早急な治療が必要である. 小児において最も頻繁に見られる白血病である. 一方、慢性白血病は比較的分化・成熟しているが、異常な形状の白血球の異常な増加が特徴で、一般的に数ヶ月または数年をかけて進行する. 高齢者に多い.

ロシアの場合,小児(1-15歳)の急性リンパ性白血病(ALL)および急性骨髄性白血病(AML)の治療は5年生存率50%以上を目指して計画される.多剤併用療法には以下の3種類の方法があり,寛解までに4-6週間要する.

併用療法1ではオンコビン (VCR) を静注, 1.4

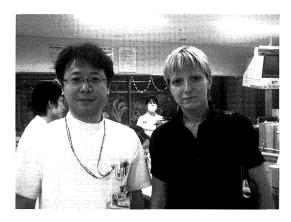


図1 小児科学教室にて(右, Oxana Podkaura)

mg (M2)/回で週に1回投与し,プレドニン (PSL)を40 mg (M2)/日で6-8日間投与する.

併用療法 2 では VCR を静注, 1.4 mg (M2)/回で7日間投与し, PSLを 40 mg (M2)/日で投与し, Rubomycine (ダウノルビシン)を 40 mg (M2)/2日で 10-11 日目に投与する.

併用療法 3 では VCR を静注, 1.4 mg (M2)/回で週に1回投与し, PSL を 40 mg (M2)/日で投与する. VCR および PSL 投与後 4-6 週で十分な効果が得られない場合には, アスパラギナーゼ (L-asp) を 100 U/kg/日, 静注で 10 日以内投与する.

10歳以下には併用療法 1 が用いられる。10歳以上の小児で、症状がでてしばらくした後に治療を開始する場合、または白血球数が 25,000 個/ μ l以上(リスクグループ)の場合には併用療法 2 を考慮する。10歳以下で併用療法 1 による効果が得られない場合は、ルビシン(ドキソルビシン;doxorubicin)の使用を検討する(Oxana Podkaura)。

日本では、小児癌・白血病研究グループ (JCCLSG)、九州山口小児がん研究グループ、小児白血病研究会、東京小児がん研究グループの 4 つの主要な研究グループが存在する. 小児科学教室は JCCLSG の一員として、一連の JCCLSG のプロトコルに従って小児・思春期の ALL 治療を行っている. 1981 年では、小児 ALL の 5 年間無再

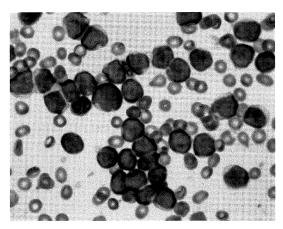


図2 小児 ALL (FAB-L1) 患者の骨髄細胞写真

発生存率(EFS)がわずか40-60%であったが、 1990年代には治癒率が70%以上に向上した.小 児 ALL の治療効果の改善は、強力な化学療法の 実施によるだけでなく、適切な治療割当て(リス ク分類)によって達成された. 現在, 宿主因子 (年齢), 細胞因子(初期白血球数, 免疫表現型, 遺伝子・染色体異常),および治療への応答から, ALLの治療失敗および再発リスクの適切かつ正 確な評価を行っている. 白血病細胞(図2)の細 胞および分子病態生理学的診断は治療方針の決定 に非常に重要である. 細胞表層抗原の発現様式 (フローサイトメトリー), 染色体分析, 蛍光 in situ ハイブリダイゼーション (FISH), 特異的分 子異常(BCR - ABL, TEL/AML1, MLL の遺伝子 再構成等)の検出(RT-PCR)によって迅速に 診断する.

JCCLSG プロトコルに従い,新潟大学では患者の年齢と初期白血球数を用いて初期のリスクの層別化を行っている. 12 週間の化学療法の後,最終的なリスクの層別化を定量的な微少残存病変(MRD)分析で判断する. 実際には、PCRで免疫グロブリンまたは T cell レセプター遺伝子再構成を検出する(1-10 万個の骨髄細胞の中から 1 個の白血病細胞を検出できる). 治療 12 週の時点でMRD 陽性となった患者は salvage 療法に移行す

る.

上述のリスク適合治療計画を用いることによって、小児・思春期 ALLの全てのリスクグループにおいて、臨床試験で5年間無再発生存率80%以上と全生存率90%以上を達成できると予想している.近い将来、全国規模での小児・思春期 ALLの治療プロトコルの策定を計画している.より洗練された治療の実施、および中枢神経への予防的照射の回避により、さらなる治癒率の向上と治療後遺症(晩期障害)の軽減が期待される(今井千速).

研修 2. パーキンソン病とその治療 (Valeria Gavrikova/西新潟中央病院)

パーキンソン病(PD)はドーパミン低下によ るドーパミンニューロンの病変を伴う慢性進行性 の神経変性疾患である. PD 患者の中脳黒質での 細胞死は α -シヌクレイン(α - sinuclein)がニュ ーロン内に封入体(レビー小体)として蓄積する ことと関係している. 青斑核, Meinert の基底核, 大半球皮質でもレビー小体が見られる. PD の日 本での発生率は 100-200 人/10 万人と推定され る. PD は発症後 10-15 年で身体の重大な障害に 進行するので、特に老年人口では金銭的および社 会的負担が大きい. ロシアには117,000~338,000 人の PD 患者が存在する. PD は認知症 (180人 /10万人, 2006年, ロシア連邦), 癲癇 (100人) /70歳以上人口1万人,2006年,ロシア連邦),脳 血管疾患(100人/80歳以上人口5千人,2006年, ロシア連邦) に続き, 高齢者で最も一般的な疾患 の一つである、PD が発症する平均年齢は、55歳 である. 一方で、PD 患者の 10%が 40歳以下で 発症する.

PD の治療法には薬物療法と外科的治療がある. ロシアと日本の薬物療法はともに主に米国のガイドラインを基礎とした国際基準に従っているので,両者に大きな差はない. レボトパ (levotopa),カベルゴリン (cabergoline),ロピニロール (ropinirole)とプラメキソール (pramipexole)は、ドーパミンレセプター作用性治療を必要とす



図3 西新潟中央病院にて(左, Valeria Gavrikova)

る PD 患者の運動症状と ADL 障害を改善するの に効果的である.

外科的治療には破壊的手術と深部脳刺激手術(DBS)の2種類が存在する.破壊的手術は淡蒼球手術と視床切除術等の外科処置であるが,最近では滅多に使用されない.一方,DBSはすべての運動症状と治療に関連した運動合併症(motor complication)を改善する非常に効果的な外科的治療法である. 視床中間腹側核(Vim),後吻側腹側核(Vop),淡蒼球内節(globus pallidus internus, GPi),視床下核(STN)がDBSの標的となる.外科的療法の場合には,ロシアと日本で大きな差が見られる.日本では,薬物治療効果が不十分であった患者に対してDBSが積極的に考慮されている.ロシアでもこの8年間DBSが行われているが,まだ,この方法が浸透していない.

DBSの有効性を証明する研究はいくつかあるが、まだ解明すべき点もある。「PDにおける生活改善に対する淡蒼または視床下 GBSの長期的効果」についての国際研究によって以下の結果が得られた:6ヶ月間、オフ時間(off-period)運動症状と日常生活の大きな改善は the total, physical, and psychosocial sickness impact profile score (UPDRS スコア)の減少と一致した。さらに、36ヶ月後でも安定していた。STN-DBSと GPi-DBS は大きな生活の質的改善につながった。持続

的な運動改善にも関わらず、このような効果は3年で消失する.この原因として、病気の進行と長期投与による効果の低下が考えられる(図3).

西新潟中央病院で行われた DBS 後の患者 27 人の調査では、DBS が震動、運動障害、固縮、ウエアリングオフ(wearing - off)現象等の症状に対して大きな効果を示したが、姿勢保持反射障害と後方重心移動には効果がなかった。

結論として、PD治療における DBS の役割の重要性を強調したい。また、この治療がロシアでのPD治療のガイドラインに組み込まれるべきである。しかしながら、年齢、個々の患者特有の症状、手術費用等を考慮しながら、PD 患者への個別のアプローチが必要である。

研修 3. 肝臓癌, 胃癌等の外科的治療 (Stanislav Korneev)

新潟大学医歯学付属病院で、肝臓および大腸の 手術(肝臓右葉転移巣の部分的肝切除術、盲腸癌 にともなう腹腔鏡右半結腸切除術、胆嚢癌のため の胆嚢切除、前庭部の胃癌にともなう胃切除術) を見学した(図 4).

日本とロシアの外科手術の相違点としては、通常ロシアでは7人で手術室に入る. 内訳は麻酔科医1人, 看護麻酔士1人, 外科医3人, 手術室看護師とその助手である. 日本では外科手術チームは1-2人の手術室看護師, 2人の麻酔科医, 2-3人の外科医で構成されている. さらに、機器の専門技師が入室する. 日本では一度に大勢の学生が手術見学できることも、ロシアとの違いである. 手術の技術に大きな差はない. 主な違いは機器である.

強調したいのはほとんどの手術が病気の初期段階で行われていることである。これは日本における早期の悪性腫瘍診断レベルが高いことを意味する。腹腔鏡による半結腸切除術はロシア・ハバロフスク地方では行われていない。ほとんどの場合、開腹術が用いられる。また日本では近傍のリンパ節の切除も行われる。この場合も腹腔鏡を使用するため、ロシアでは難しい。前庭部の胃癌の場合、

日本では端端吻合による胃十二指腸吻合を行うのに対し、ハバロフスクでは端側吻合による胃十二 指腸吻合が最も一般的である.

ロシアにも電気外科器材があるが,我々の病院 では肝臓の手術において血管等の結紮の際に, 「指鎮圧」方法を使用する.

手術室に加えて、病室の見学もできた. 日本の

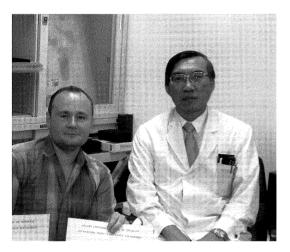


図4 新潟大学医歯学付属病院にて(左, Stanislav Korneev)

病室は1部屋1-4人で、非常に広くて明るい.ロシアでは通常、1部屋2-6人である.日本では、 患者情報が電子媒体で管理されていた.

日本の病院で手術を見学したことは私にとって 非常に有益だった.必ず日本で得た知識・経験を 活かし、ロシアでの活動に役立てたい.

国際学会への参加

1. CHRO2009 (新潟)

カンピロバクター食中毒およびヘリコバクター・ピロリによる疾患について多くのことを学んだ。特に胃癌はロシアでも最も重要な疾患の一つであり、今後のロシアでの対策に役立った。また、2005年ノーベル生理学・医学賞受賞者 Barry J. Marshall 博士による特別講義〔9月4日(金)〕を拝聴した(図5).

2. 2009 Tripartite Symposium (大阪)

日米露3カ国の研究者・医師による口演を拝聴し、直接討論した(図6).シンポジウムでの発表演題のうち「頸動脈のステント術の現状」、「大腸癌における内視鏡的手術と開腹手術の比較」、「脳血管病変における血管内治療」に関する口演

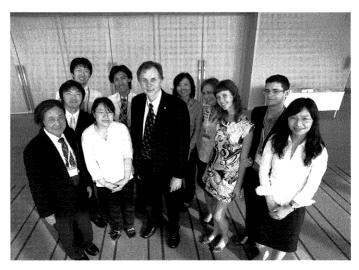


図 5 CHRO2009

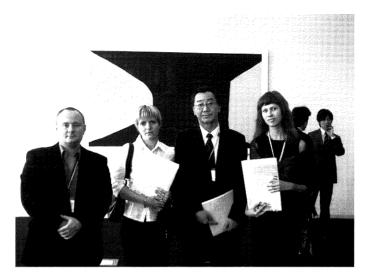


図 6 2009 Tripartite Symposium

に深く感銘を受けた.心血管疾患および癌が専門の医師にとって本シンポジウムは世界の最先端の情報を得られるだけでなく,他の専門家と問題点や意見を交換できる,非常に有益な機会であった. 今後のロシアでの医療活動の参考になる.

謝辞

日露医学交流を支援して頂いた日露医学医療交流財団,新潟医学振興会,協和会に御礼を申し上げます. (平成21年12月28日受付)